

Diagnostic bactériologie de la lèpre en France

**Aurélie Chauffour^{1,2}, Faiza Mougari^{3, 4}, Emmanuel Lecorché^{3, 4}, Florence Riebel^{1,2}, Laura Rumebe^{3,4},
Laurent Raskine^{3,4}, Alexandra Aubry^{1,2}, Vincent Jarlier^{1,2}, Emmanuelle Cambau^{3,4*}**

et les autres collègues du Centre National de Référence des Mycobactéries et de la résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux,

² UPMC Université Paris 06, INSERM U1135, CIMI-PARIS Team 13;

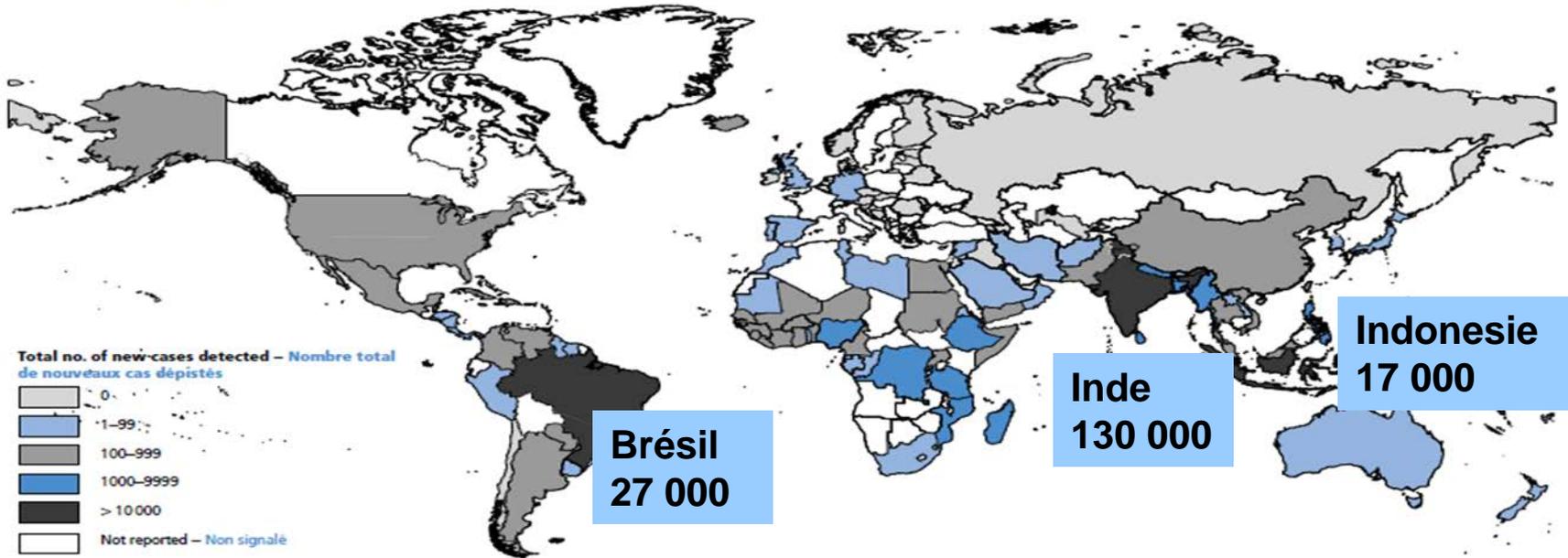
³AP-HP, Hôpitaux Pitié-Salpêtrière et Lariboisière;

⁴Université Paris Diderot, INSERM, IAME UMR1137; Paris, France

Conflicts d'intérêts potentiels: Cepheid, bioMérieux, Hain

210 758 nouveaux cas de lèpre en 2015

Map 1 Geographical distribution of new leprosy cases, 2015
Carte 1 Répartition géographique des nouveaux cas de lèpre en 2015



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. – Les limites et appellations figurant sur cette carte ou les désignations employées n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

Source: World Health Organization/ National leprosy programmes – Organisation mondiale de la santé / Programmes nationaux de lutte contre la lèpre
Map: Global leprosy programme – Carte: Programme mondial de lutte contre la lèpre
© WHO 2016. All rights reserved – © OMS 2016. Tous droits réservés

Pr E. Cambau - CNR MyRMA

WWER 2016, 35(91):405-20

Diagnostic de la lèpre

- Diagnostic clinique
 - Lésions dermatologiques + Lésions nerveuses
 - Pays de naissance et de vie
- Classification Ridley-Joplin
 - Tuberculoïde, lépromateuse, borderlines (TT, BT, BB, BL, LL)
- Bactériologique classique
 - Frottis de suc dermique à examen microscopique positif (1+ à 6+) ou négatif
- Classification OMS (1982)
 - Paucibacillaire : 1 à 4 lésions cutanées
 - Multibacillaire: ≥ 5 lésions cutanées



Traitement antibiotique de la lèpre standardisé OMS depuis 1982

- Lèpre multibacillaire (MB) (≥ 5 lésions)

- Rifampicine: 600 mg 1 fois par mois
- Dapsone: 100 mg chaque jour
- Clofazimine: 300 mg /mois et 50 mg /jour

12 mois

- Lèpre paucibacillaire (PB) (>1 and < 5 lésions)

- Rifampicine: 600 mg 1 fois par mois
- Dapsone: 100 mg chaque jour

6 mois

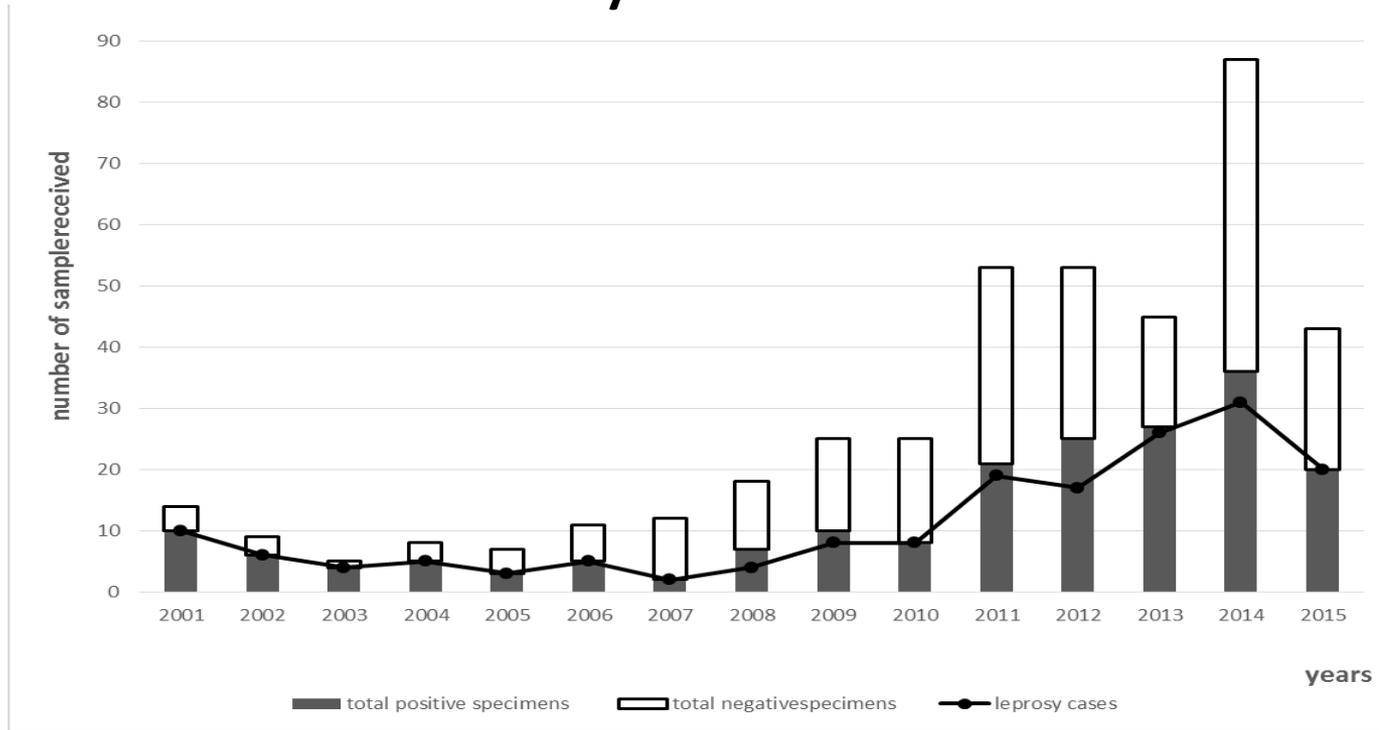


Mycobacterium leprae

- Bacille découvert par A. Hansen (Bergen, Norvège) en 1872
- Croissance extrêmement lente (temps de doublement de 14 jours/ 20 h *M. tuberculosis* et 20 min *E. coli*)
- Pas de culture in vitro : culture dans patte de souris et tatou à 9 bandes (*Dasypus novemcinctus*)
- Température optimale 33°/34° C
- Envahit les nerfs superficiels et la peau
- Whole genome sequencing (Cole Nature 2001)
- Espèce proche : *M. lepromatosis* responsable d'une forme clinique particulière proche de la lèpre (Lucio)

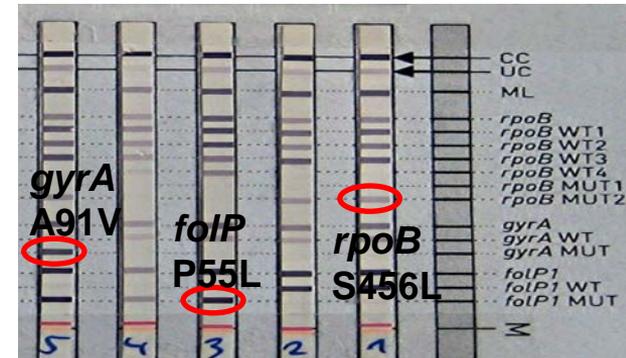
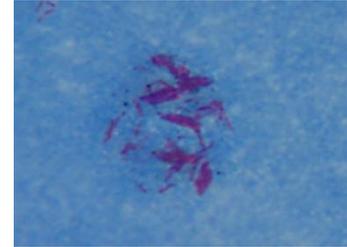


Prélèvements reçus pour recherche de lèpre au CNR-MyRMA 2001-2015

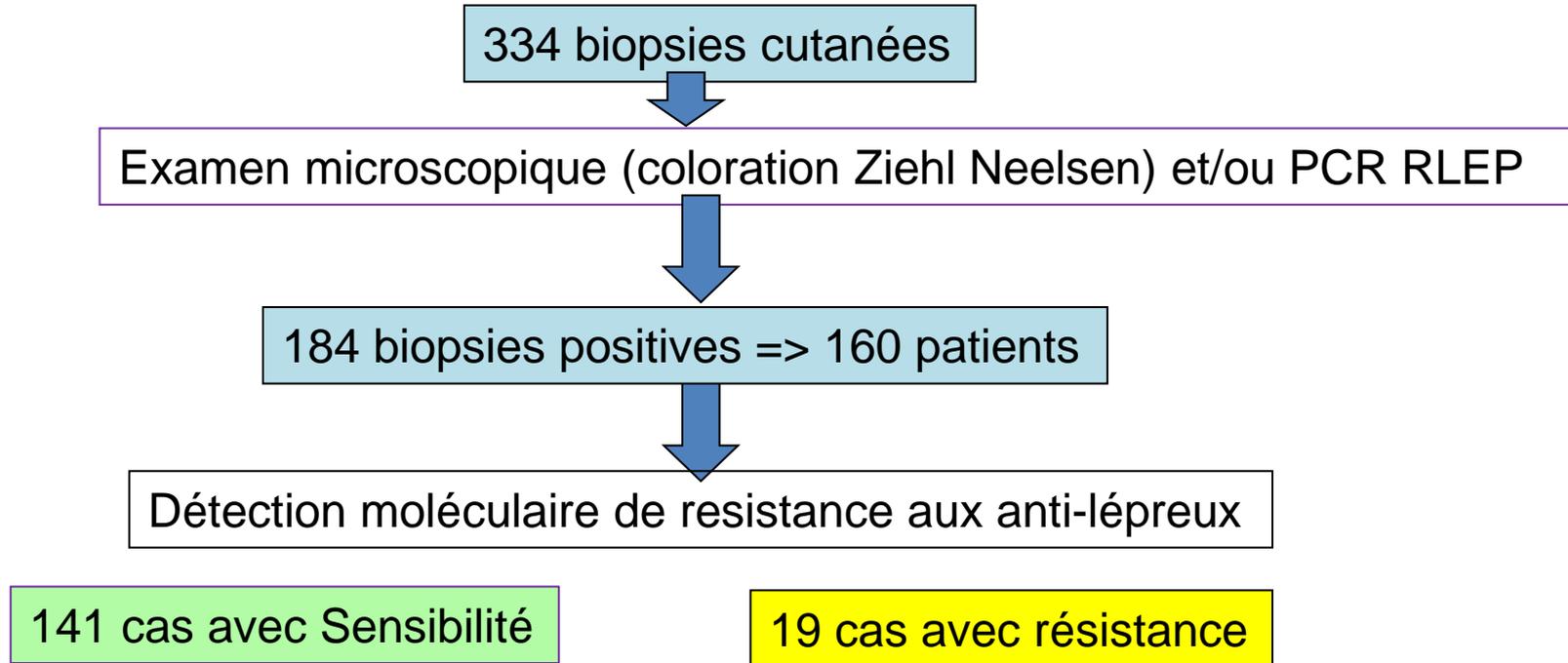


Examens réalisés au laboratoire CNR-MyRMA pour le diagnostic de la lèpre

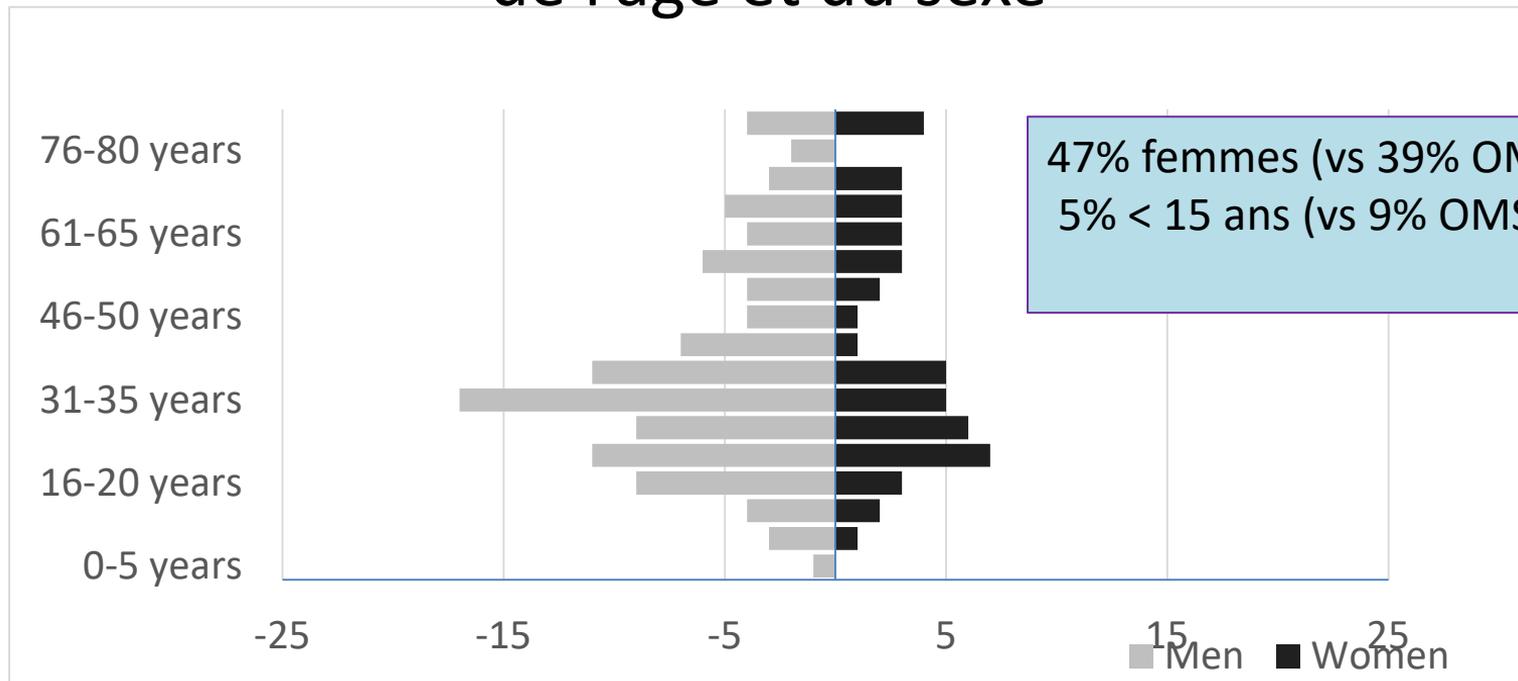
- Coupe et broyage des biopsies cutanées (punch 3 à 6 mm)
- Coloration de Ziehl Neelsen (AFB AUTO STAINER AT-2000Z)
- Confirmation moléculaire:
 - PCR RLEP: séquence répétée spécifique de *M. leprae* (Yoon et al. J. Clin. Microbiol. 1993)
 - Détection de la résistance aux antilépreux (DNA strip Genotype Leprae DR®)



Bilan global: diagnostic bactériologique de la lèpre en France 2001-2015



Répartition des cas de lèpre en fonction de l'âge et du sexe

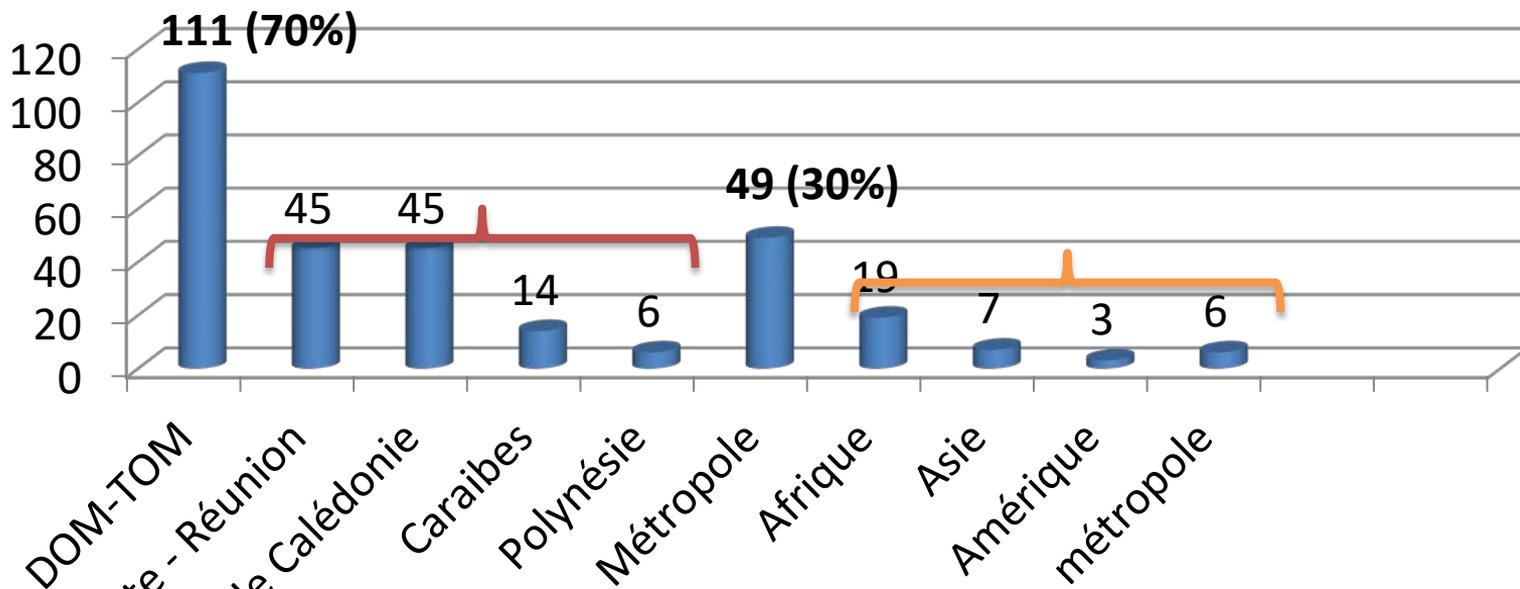


Données CNR –MyrMA - 2001-2015

Origine géographique des patients diagnostiqués pour un cas de lèpre confirmée bactériologiquement

160 cas diagnostiqués entre 2001 et 2015

nombre de cas positifs



Données CNR - MyrMA - 2001-2015

Emergence de la résistance aux antituberculeux

- Monothérapie historique par la **dapsone**
 - premiers traitements de 1960 => émergence de résistance en 1964
 - Résistance clinique liée aux mutations du gène *folP*
- Début des traitements par la **rifampicine** en 1968
 - Résistance à la Rifampicine décrite en 1976
 - Liée aux mutations du gène *rpoB*
- Efficacité de **l'ofloxacine** démontrée en 1985
 - première souche résistante à l'ofloxacine en 1997
 - Liée aux mutations du gène *gyrA*
- Réseau de **surveillance de l'OMS** depuis 2008
 - 15% Résistance secondaire dapsone, 7% rifampicine, 1% FQs
 - Détection de résistance incluse dans la nouvelle stratégie OMS 2016-2020

Résistance à la rifampicine chez *M. leprae* = mutation du gène *rpoB*

432	433	436	438	441	451	456	458
Gly	Thr	Leu	Gln	Asp	His	Ser	Leu
Ser	Ile	Pro	Val	Asn Tyr	Asp Tyr	Leu Met Phe Trp	Val

*Numérotation du génome de *M. leprae* souche TN

Position 456 chez *M. leprae* = 531 chez *E. coli*

Position 456 = position 425 des articles des années 1990 sur *M. leprae*

Honore 1993, Maeda 1999, Maeda 2001, Cole 2001, Cambau 2002, Zhang 2004, Cambau 2012

Résistance à la dapsonne chez *M. leprae*

- Dapsonne = Diamino-diphenyl-sulfone (DDS)
 - Dérivé des sulfamides
 - Inhibiteur de la dihydropteroate synthase (DHPS)
- Mécanisme de resistance
 - Mutations dans le gène *folP1* codant la DHPS
 - positions 53* and 55*
 - Thr53 => **Ile**, Arg or **Ala**
 - Pro55 => Arg, **Leu**

*Numérotation de *M. leprae*, 62 and 64 chez *E. coli*

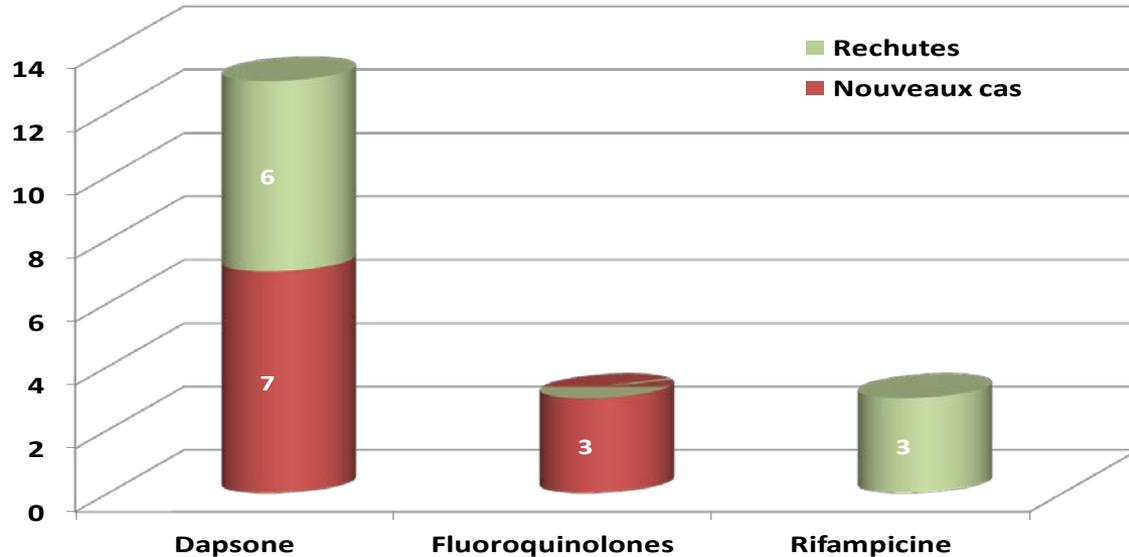
Résistance à l'ofloxacine chez *M. leprae*

- Mutation dans le gène *gyrA* codant la sous- unité A de l'ADN gyrase, seule topoisomérase de type II chez *M. leprae*
- Mutation **Ala 91 Val** le plus fréquemment
- Mutation Gly 89 Cys décrite
- Rares souches pour l'instant



Cambau 1997, Matsuoka 2007, Matrat 2008

Résultats de résistance aux anti-lépreux en France 2001-2015



19 cas de résistance (11,9%) :

- 10 cas / 128 nx cas (7,8% de résistance primaire)
- 9 cas / 32 rechutes (28% de résistance secondaire)

Dapsone: 1 Guadeloupe (R), 9 Nouvelle Calédonie (4R, 5N), 1 Martinique (R), 2 Afrique (N)

Fluoroquinolones: 2 Nouvelle Calédonie (N), 1 Brésil (N)

Rifampicine: 2 Martinique (R), 1 Tahiti (R)

Conclusion

- La recherche de lèpre est toujours d'actualité en France
 - En DOM-TOM
 - En métropole lié aux migrations et aux immigrations
- Le diagnostic bactériologique
 - confirme le diagnostic pour les formes MB, BL et LL
 - Indique une contagiosité potentielle
 - Permet la détection de la résistance aux antilépreux

Traitement des cas multirésistants

- 2 ans de traitement quotidien
 - Pendant 6 mois: par jour
 - clofazimine (50mg)
 - Ofloxacine (400mg)
 - Minocycline (100 mg) ou Clarithromycine (500 mg)
 - Pendant les 18 mois suivants :par jour
 - clofazimine
 - Ofloxacine (400 mg) ou Minocycline (100 mg)